

## Le développement du médicament

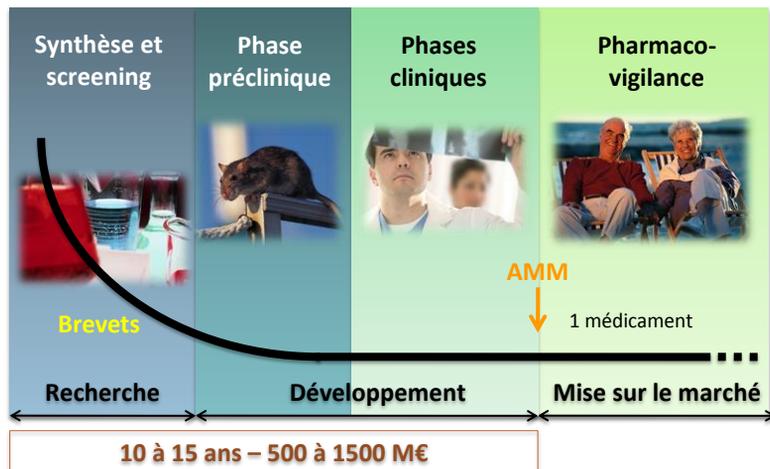
### « quick-win, fast-fail »

Dr Matthieu Roustit, UMR 1042 – laboratoire HP2, Université Grenoble Alpes  
Centre d'Investigation Clinique, CHU de Grenoble

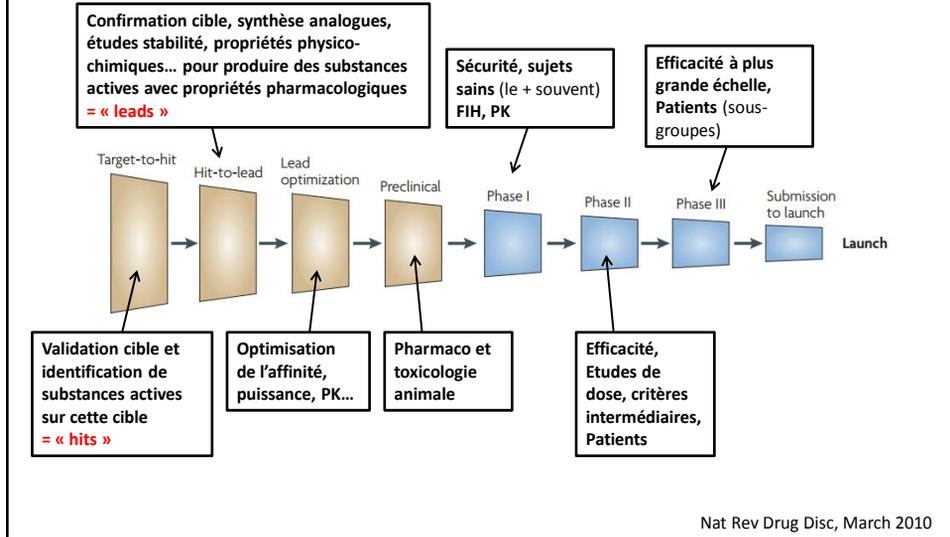
Dr Jean Viallet, CEO, Innovation



## Le développement du médicament

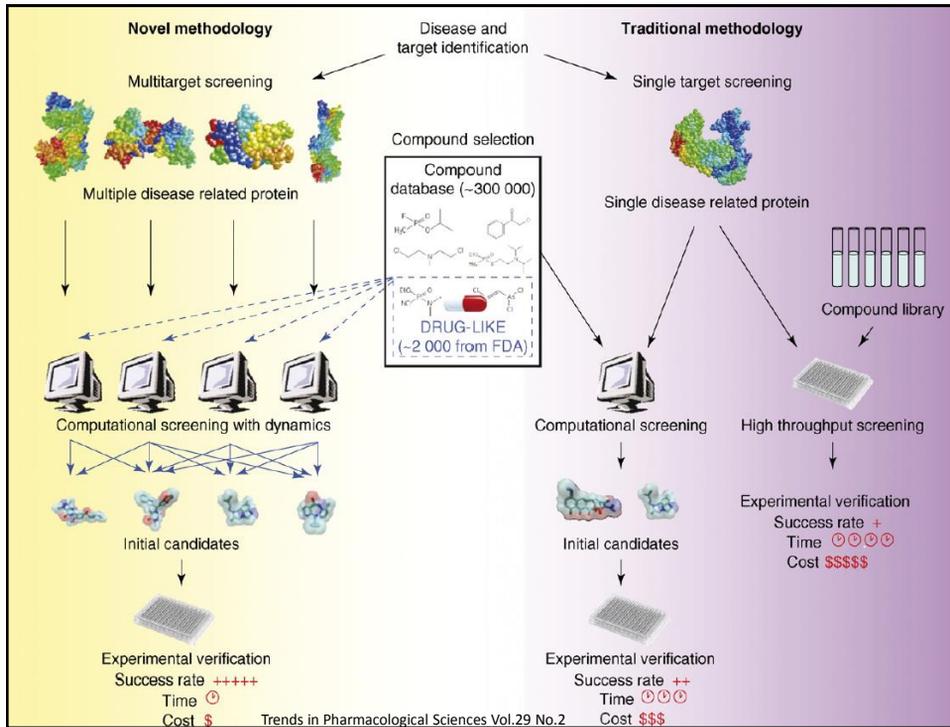


## Modèle traditionnel « en entonnoir »



## Les années 2000, un avenir radieux ?

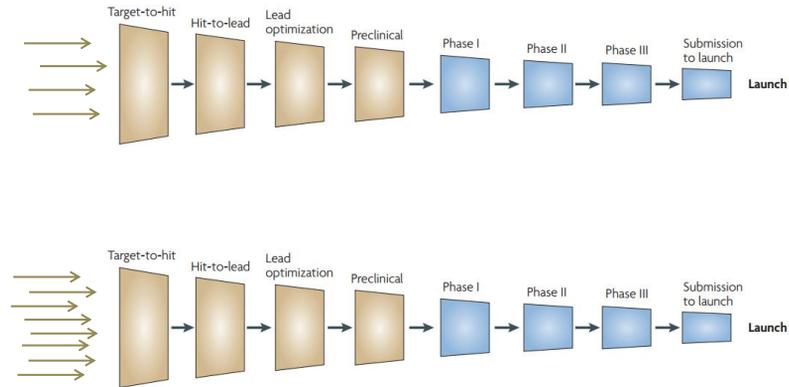
- Progrès technologiques et scientifiques
  - Screening multi-cible : rapide++
  - ‘Omics’ et Human Genome Project



## Les années 2000, un avenir radieux ?

- Progrès technologiques et scientifiques
  - Screening multi-cible : rapide++
  - ‘Omics’ et Human Genome Project
- Rapide et peu coûteux de produire des candidats
- Cibles nombreuses et mieux connues
- « 2-3 Blockbusters/an » (S Taurel, PDG Lilly, 1999)

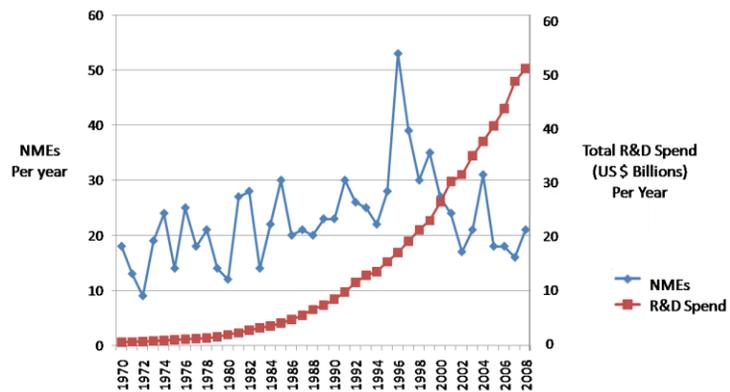
## On a élargi l'entonnoir



Nat Rev Drug Disc, March 2010

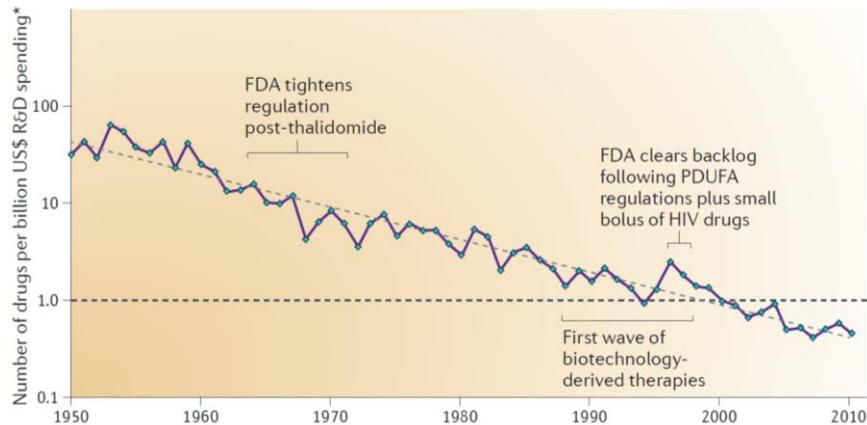
## Et pourtant...

- Pipelines grossissaient, mais ↓ nouveaux méd
- Coûts associés +++





## Eroom's Law



Nature Reviews Drug Discovery 11, 191 (2012)

## Pourquoi cet échec ?

- Limites de l'approche déterministe
  - Relations entre mutations ADN et pathologies plus complexes qu'attendues
  - Phénomènes dynamiques (ex: cancer)
  - Influence épigénétique, microbiote
- Stratégie et management
  - *"The key cause is the change in the way research and researchers are treated by management [...] the ruling philosophy today is micromanagement, efficiency and timelines. This is suited to selling automobiles but not to research, which is a creative enterprise."*

Clin Pharmacol Ther 100, 6 (2016)

Nature Reviews Drug Discovery 10, 963 (2011)

## Tendance plus générale

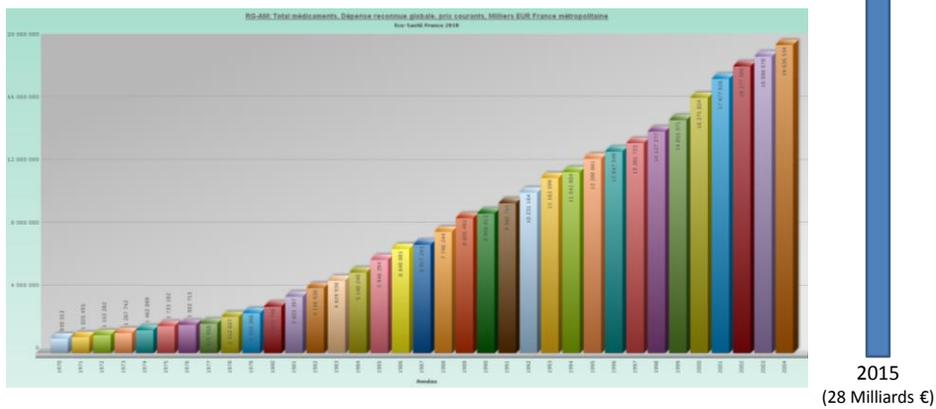
- Quelles sont les causes ?
  - *The 'better than the Beatles' problem.*
  - *The 'cautious regulator' problem.*
  - *The 'throw money at it' tendency.*
  - *The 'basic research-brute force' bias.*

Nature Reviews Drug Discovery 11, 191 (2012)

- A votre avis, quelles sont les conséquences ?

## Coût annuel des médicaments en France

- 2004 : 19 milliards €
- 2014 : 27 milliards €



## L'exemple du sorafenib

- 3 indications
  - Carcinomes hépatocellulaire, rénal et thyroïdien différencié

Fergusson D, Kimmelman J (2017). PLoS Biol 15(2): e2000487.

## 206 essais au total



Systematic Review of Sorafenib Clinical Trials

**Table 1. Properties of extracted trials in our sample.** Note that three trials [43,55,66] tested sorafenib as both monotherapy and in a combination regimen.

		Monotherapy trials [20–93] (k = 74)	Combination [43,55,66,94–222] (k = 132)
Phase	Phase I	13 (18%)	57 (43%)
	Phase I–II	1 (1%)	12 (9%)
	Phase II	56 (76%)	58 (44%)
	Phase III	4 (5%)	5 (4%)
Sponsor	Industry only	21 (28%)	56 (42%)
	Some nonindustry	42 (57%)	58 (44%)
	Not stated	11 (15%)	18 (14%)
Location of corresponding author	North America	43 (58%)	74 (56%)
	Europe	22 (30%)	41 (31%)
	Asia	9 (12%)	16 (12%)
	Africa	0 (0%)	1 (1%)
	Not stated	16 (22%)	32 (24%)
Number of centres	Single centre	49 (66%)	74 (56%)
	Multicentre	9 (12%)	26 (20%)
	Not stated	13 (18%)	28 (21%)
Randomized		9 (12%)	18 (14%)
Trials with a nonsorafenib comparator arm		15.3	17.2
Average duration of treatment (weeks)		16 (22%)	27 (20%)
Primary efficacy endpoint	Positive	11 (15%)	6 (5%)
	Inconclusive	31 (42%)	45 (34%)
	Negative	16 (22%)	54 (41%)
	Nonefficacy	103	99
Mean sample size	Efficacy	49	26
	Nonefficacy		

doi:10.1371/journal.pbio.2000487.t001

Fergusson D, Kimmelman J (2017). PLoS Biol 15(2): e2000487.

## L'exemple du sorafenib

- 2 des 3 indications ont fait suite aux 2 premiers essais (CHC et rénal)  
...puis 26 indications testées pour avoir la 3<sup>ème</sup> !
- Conséquences :
  - 2 809,04 €/mois
  - Ventes = 1 milliard \$US
- ➔ Ça coûte cher
- ➔ Autre problème ?

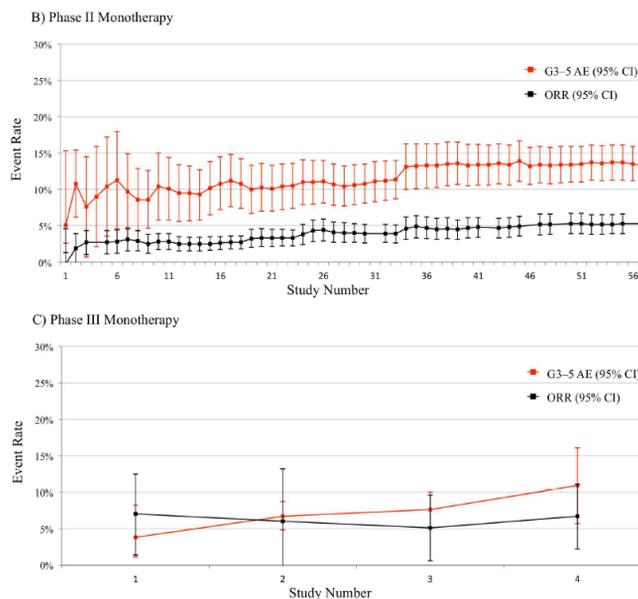


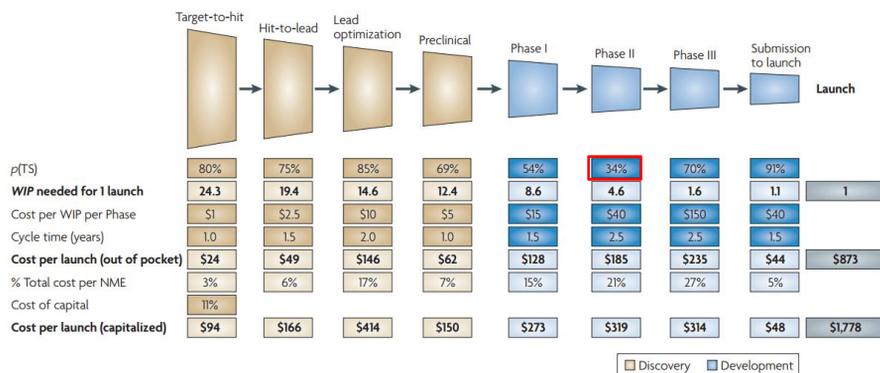
Fig 1. Cumulative risk (grade 3–5 serious adverse events [G3-5 AEs], in red) and benefit (overall response rate, in black) trends for sorafenib monotherapy. (A) Phase I, (B) Phase II, and (C) Phase III trials, ordered by enrolment date. Per-trial data are available in our supplementary materials (see [S1 Data](#)).

Fergusson D, Kimmelman J (2017). *PLoS Biol* 15(2): e2000487.

## Quelles solutions ? Reprenons depuis la fin...

- Phases 3 :
  - Attrition relativement faible
  - Coûteuses
  - Socle pour le dépôt demande AMM
  - Peu de marge de manœuvre ?
- Phases 2 :
  - Trop nombreuses
  - Attrition +++
  - Exposition inutile patients +++
  - Coûts +++

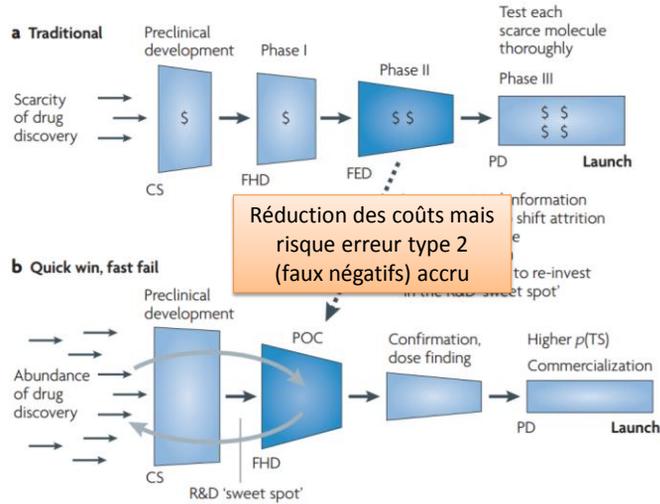
## Attrition tardive



Nat Rev Drug Disc, March 2010

## Quick win, fast fail

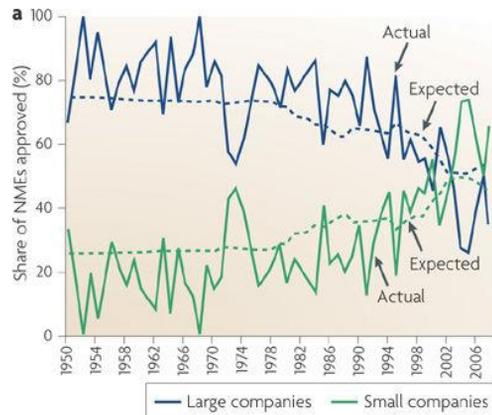
*"Given that the vast majority of drug candidates are destined to fail, can they fail faster and less expensively?"*



Nat Rev Drug Disc, March 2010

## Qui se charge de ces études ?

- Plus d'efficacité quand petites companies
- Place pour recherche académique et partenariats publics/privés



## Etudes de preuve de concept (PoC)

- Précoces, patients, une ou plusieurs doses ( $\approx$ IIa)
- Souvent basées sur l'utilisation de critères intermédiaires (surrogate)
- = première démonstration de l'effet du médicament
- Lorsque PoM établie
- 'Proof of Mechanism': établie sur phase I
  - Objectif = s'assurer que marge thérapeutique OK, confirmer mécanismes observés en préclinique
  - Souvent réalisées chez sujets sains
  - **Ne remplacent pas l'objectif premier des phases I**

## Essai FIH du TGN1412

- Mars 2006 : essai du TGN1412 au RU
- Pas de pb chez le macaque mais... réaction inflammatoire +++ et défaillance multiviscérale chez les 6 volontaires
- Question du premier essai chez l'Homme
- Plus de tests *in vitro* préliminaires ?  
Mise en cause du modèle animal (pb spécificité de l'Ac)
- Renforcement réglementation phase 1



## BIA 10-2474 (Rennes)

- Essai de phase 1 (inhibiteur FAAH)
- Pas de pb dans les doses croissantes uniques
- Doses répétées, dernier palier : après 5 à 6 jours de traitement → 5 EI graves
- Atteintes neurologiques (dont 1 décès, 2 avec séquelles importantes)
- Renforcement réglementation phase 1 et FIH

## Phases 0 (« microdosing studies »)

- Réalisées avant la phase I
- Objectifs
  - PoM
- Mise en œuvre
  - Doses subthérapeutiques (1/100 de la dose prédite)
  - Étude toxicologique limitée
  - Dose unique le plus souvent
- Conditions
  - Cible connue
  - Marge thérapeutique large (*a priori...*)
  - Biomarqueur validé (pour évaluer l'effet)

Lancet 18 July 2009 ;374(9685):176.

## En conclusion

- Phases 1/2 critiques → attrition+++
- Modèle Quick-win, Fast-Fail : augmentation des connaissances en amont pour décaler l'attrition = recherche orientée sur la science
  - Petites compagnies
  - Académiques
  - Petites unités autonomes au sein des 'big pharma'
- Ne remplacent pas les études de sécurité
- **Utilisation précoce de modèles pour prédire la réponse clinique et préclinique**